

• 病例报告 •

以脾脓肿为首表现的慢性中性粒细胞白血病 1 例报道

文晓玲¹ 张睿娟² 张志娟¹ 张建华¹ 侯彦飞¹ 杨林花¹ 李建兰¹

[关键词] 慢性中性粒细胞白血病;不典型慢性粒细胞白血病;CSF3R 突变;脾脓肿

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.013

[中图分类号] R733.72 [文献标志码] D

Splenic abscess as the first manifestation of chronic neutrophilic leukemia: a case report

Summary To improve the diagnosis and therapy of chronic neutrophilic leukemia(CNL), we reviewed the hematological and clinical characteristics of a patient with CNL. The onset of disease showed splenomegaly and splenic abscess. Peripheral white blood cell count went up obviously and then transiently decreased as disease progression, followed by anemia, thrombocytopenia, myelofibrosis and CSF3R mutation. The patient was first misdiagnosed as atypical chronic myeloid leukemia, and then diagnosed as CNL by MICM reassessment. Splenectomy was performed but hemoglobin level and platelet count had not been improved significantly, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is planned. CNL is a rare hematological disease with high clinical heterogeneity, and splenic abscess as the first manifestation has not been reported.

Key words chronic neutrophilic leukemia; atypical chronic myeloid leukemia; CSF3R mutation; splenic abscess

慢性中性粒细胞白血病(chronic neutrophilic leukemia, CNL)是一种以外周血成熟中性粒细胞持续性增多为特征,且 BCR-ABL 融合基因阴性的骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN),发病率极低^[1]。CSF3R 突变编码的集落刺激因子受体,在粒细胞的增殖、分化和维持正常功能中发挥重要的作用。2016 年 WHO 血液肿瘤分类中将 CSF3R 突变纳入 CNL 诊断标准^[2]。为提高对 CNL 血液学特征的认识,现对我院收治的 1 例以脾大、脾脓肿为首表现的 CNL 患者报告如下。

1 病例资料

患者,男,48 岁,因“全身乏力 2 个月余,加重伴发热 2 周”于 2019 年 12 月 6 日入院。2019 年 10 月初出现全身乏力,未重视,后症状进行性加重,伴活动后气促,于同年 11 月 26 日就诊于当地医院,完善血常规:白细胞 $53.4 \times 10^9/L$,血红蛋白 $54.0 g/L$,血小板 $109 \times 10^9/L$ 。髂后骨髓像:明显活跃,粒系占有核细胞的 81.5%,部分细胞胞质内颗粒粗大,可见空泡,红系占 5.5%,淋巴系占 2.5%,单核细胞占有核细胞的 10.5%。骨髓病理:增生极度活跃,粒系比例增大,以中幼及以下阶段细胞为主;纤维组织增生,网状纤维染色(MF-2

级)。住院期间出现发热,体温最高达 $40.4^\circ C$,伴左上腹疼痛、呈隐痛,与饮食、体位无关,不伴腰背部放射痛,无畏寒、寒战、咳嗽、咳痰,先后给予头孢哌酮钠舒巴坦钠、亚胺培南抗感染治疗,体温波动于 $38.0^\circ C \sim 38.6^\circ C$,白细胞最低降至 $3.30 \times 10^9/L$,为进一步治疗于 12 月 6 日入住我科。自发病以来,体重下降约 5 kg。既往诊断 2 型糖尿病 4 年余,目前使用精蛋白生物合成(50R)胰岛素皮下注射,血糖控制良好。入院时体检:体温 $39.2^\circ C$,贫血貌,结膜苍白,胸骨压痛阴性,腹软,无压痛、反跳痛,肝肋下未及,脾肋下 6 cm,质韧,无触痛,双下肢无水肿。复查血常规:白细胞 $3.51 \times 10^9/L$,血红蛋白 $53.0 g/L$,血小板 $31 \times 10^9/L$,单核细胞 $0.32 \times 10^9/L$,单核细胞百分比 9.10%,中性粒细胞百分比 74.10%。NAP: NAP 阳性率 100%, NAP 积分 294。髂后骨髓像:增生低下,粒系占 79%,中性分叶比例增高,单核细胞比例占 3.5%,红系占 4%,淋巴系占 13%。胸骨骨髓像:增生低下,粒系占 57.5%,原始细胞占 7%,中幼以下阶段部分细胞质内颗粒减少,单核细胞比例占 11.5%。骨髓病理:骨髓增生活跃,以粒系及巨核系增生为主伴骨髓纤维化,考虑 MPN,特殊染色结果网染(+++~++++)。免疫分型:有核细胞中淋巴细胞占 14.5%,单核细胞占 7.6%,粒细胞占 52.8%,原始(幼稚)细胞占 1.8%,有核红细胞占 15.5%。BCR-ABL-b2a2、JAK2V617F、MPL、CALR 基因均为阴性;未见 PDGFRA、PDGFRB、

¹山西医科大学第二医院血液内科(太原,030000)²山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院)血液内科

通信作者:张睿娟, E-mail:13593169668@163.com

FGFR1 基因重排。AML/MPN/MDS 34 种突变基因;CSF3R T618I 突变阳性(20.99%)。染色体:46,XY[10]。FISH:分析 200 个间期细胞,均未见 BCR/ABL 融合信号。血培养:都柏林沙门菌阳性。胸部 CT:左侧胸腔积液,脾内低密度灶。腹部 B 超:脾中下极厚壁不规则囊性区范围 13.6 cm×8.6 cm(脾部分梗死并脓肿形成?),脾大,左肾囊肿。给予亚胺培南西司他汀、利奈唑胺、奥司他韦抗感染,联合脾脓肿局部引流、胸腔穿刺引流。脾区引流液 100 mL,呈脓性,培养未见异常;胸腔引流液 1000 mL,呈血性,培养未见异常。期间症状好转,体温恢复正常,但白细胞持续性上升,最高 $>100\times 10^9/L$ 。初步诊断不典型慢性粒细胞白血病(atypical chronic myeloid leukemia, aCML)(CSF3R 突变)伴骨髓纤维化、血流感染、肺部感染、胸腔积液、脾脓肿,加用羟基脲治疗。2020 年 1 月 21 日复查血常规:白细胞 $9.77\times 10^9/L$,血红蛋白 57 g/L,血小板 $56\times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 69.6%,停止口服羟基脲,患者拒绝进一步治疗离院。

2020 年 3 月 13 日,患者因“全身乏力进行性加重 1 个月余”再次入住我科。体检:贫血貌,结膜苍白,胸骨压痛阴性,腹软,无压痛、反跳痛,肝肋下未及,脾肋下 5 cm,质韧,无触痛,双下肢无水肿。血常规:白细胞 $27.67\times 10^9/L$,血红蛋白 56 g/L,血小板 $56\times 10^9/L$,单核细胞 $1.83\times 10^9/L$,单核细胞百分比 6.6%,中性粒细胞百分比 85.2%。再次髂后骨髓像:增生明显活跃,原始细胞占 5.5%,粒系占 80.5%,以中幼及以下阶段细胞为主,红系比例减少占 4.5%,淋巴系占 2.0%。外周血:中性杆状核+分叶核百分比大于 80%。骨髓病理:骨髓增生活跃,粒系增多,局灶伴纤维组织增生(MF-1),网染(+).免疫分型:有核细胞中淋巴细胞占 2.0%,单核细胞占 1.6%,粒细胞占 91.3%,原始(幼稚)细胞占 0.6%,有核红细胞占 2.8%。CSF3R T618I 突变阳性(37.38%)。腹部彩超:脾中极和下极可见不均质低回声区范围分别为 5.1 cm×3.0 cm,1.9 cm×0.9 cm,脾大,左肾囊肿。诊断修订为 CNL 伴骨髓纤维化。间断羟基脲治疗,于 2020 年 8 月 6 日行脾切除治疗,后续拟行异基因造血干细胞移植术。脾脏病理:不排除 CNL 累及脾脏;免疫组织化学:MPO(少量散在+),CD15(大部分+),CD3(T 细胞散在+),CD20(B 细胞小灶状+),CD42b(个别+),E-cadherin(少量散在+),Ki67(+,约 30%),CD34(少量散在+,约 5%),CD117(少量散在+,约 5%),CD21(FDC 网+,较规则),CD13(少量散在+),CD4(部分+),HLA-DR(少量散在+),CD163(+),CD68(部分+),CD34(少量散在+),

Lysozyme(+),TdT(-)。

2 讨论

CNL 是一种极为罕见的 MPN,好发于中老年男性^[3],预后差,目前文献报道不足 200 例,且多为零散报道。CNL 具有高度临床异质性,多数患者就诊时无明显症状,以体检发现白细胞增多,或肝、脾肿大就诊。既往 CNL 的诊断主要是排除性诊断,常难以与 aCML、慢性粒单核细胞白血病、CML 及其他血液系统疾病相鉴别。近年来,随着分子生物学、遗传学等方面的研究进展,CSF3R 突变被认为是 CNL 的高度特异且敏感的分子诊断标志,并列于诊断标准,强调了 CSF3R 突变检测对于 CNL 诊断的重要性。

本例中青年男性患者,以脾大、脾脓肿起病,当地医院化验发现白细胞明显升高,骨髓像提示粒系明显增高,给予抗感染治疗后,白细胞降至正常范围。我院初诊时骨髓细胞形态学和骨髓病理均可见粒细胞显著增高、NAP 增高,考虑白细胞增高可能为感染所致,但血液病不能除外。随着感染控制,白细胞计数呈进行性上升,最高达 $110.76\times 10^9/L$,而血红蛋白、血小板计数无改善,基因筛查虽可见 CSF3R(T618I)突变,无 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 基因重排,但白细胞杆状核与分叶核比例 $<80\%$,多部位骨髓增生低下, $5\%<$ 原始细胞 $<20\%$,无明显病态造血,嗜碱性粒细胞比例 $<2\%$,且合并骨髓纤维化,均符合 2016 WHO 关于 aCML 诊断标准,但笔者认为该患者诊断标准虽达不到 CNL,临床症状、实验室检查却更倾向 CNL,故暂定诊断为 aCML。后患者病情加重,再次评估病情后,符合 CNL 诊断。

临床上约 71% 的 CNL 患者合并有肝脾肿大,但检索文献目前尚无合并脾脓肿的相关报道。如今,脾脓肿的首选治疗已从传统的脾切除术转向影像引导下的经皮脓液引流。本例患者以抗生素联合脓液引流取得较好疗效,但反复 B 超仍可见脓肿未完全吸收,因患者后期拟行异基因造血干细胞移植治疗,为减少移植术后相关并发症以及再次确定脾脓肿和外周血液学改变是否存在相关性,暂先行脾切除术。该患者脾脏病理提示不排除 CNL 累积脾脏,故高度怀疑脾脓肿的发生与 CNL 浸润有关。

CML 合并骨髓纤维化是疾病进展至加速期的标准之一,但 CNL 合并骨髓纤维化者较为少见,其预后意义也不明确^[4]。Wu 等^[5]报道 1 例 CNL 伴继发性骨髓纤维化患者在确诊后不到 3 个月死于脑出血,认为 CNL 伴继发性骨髓纤维化可能提示疾病处于终末期。而崔亚娟等^[6]对 15 例 CNL 患者预后影响因素分析发现,骨髓纤维化是否 ≥ 1 级对患者的总生存并无影响。

CNL 患者病程缓慢,目前尚无明确分期标准,

可分为慢性期、加速期和急变期。约 10% ~ 21.2% 的患者可以出现急变,其中位进展时间仅为 21 个月,死亡原因多为颅内出血、感染或移植相关并发症^[7-8]。CNL 尚缺乏特异性治疗,主要针对致病突变基因的不同位点来选择治疗方案。CSF3R T618I 突变者首先考虑 JAK 激酶抑制剂;而截断突变者, SRC 激酶抑制剂达沙替尼治疗可能有效^[7,9]。也有文献报道 CSF3R T618I 突变较其他 CSF3R 突变患者,中位生存时间显著降低(17.20 个月 vs 42.77 个月, $P < 0.05$)^[10]。造血干细胞移植仍被认为是唯一可能治愈该疾病的手段,对于有条件的年轻患者应作为首选。

总之, CNL 是一种罕见的异质性疾病,预后差。本例患者以脾大、脾脓肿起病,外周血白细胞计数明显增高,以中性粒细胞为主,骨髓原始细胞比例 5% ~ 10%,伴 CSF3R T618I 突变, aCML 和 CNL 鉴别较为困难。因此,临床诊断不应只是参考诊断标准,更应注重临床表现,依据病情变化及时评估病情,争取早期明确诊断,提供正确治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张凤奎,宋琳.慢性中性粒细胞白血病分子诊断研究进展[J].临床血液学杂志,2021,34(11):758-761.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 128(3):462-463.
- [3] Ruan GJ, Smith CJ, Day C, et al. A population-based study of chronic neutrophilic leukemia in the United States[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(6):68.
- [4] 张震东,曾庆曙,倪静.慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化患者疗效的观察[J].临床血液学杂志,2019,32(1):20-23.
- [5] Wu XB, Wu WW, Zhou Y, et al. Coexisting of bone marrow fibrosis, dysplasia and an X chromosomal abnormality in chronic neutrophilic leukemia with CSF3R mutation: a case report and literature review[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):343.
- [6] 崔亚娟,江倩,刘晋琴,等.慢性中性粒细胞白血病临床和实验室特征及预后因素分析[J].中华血液学杂志,2017,38(1):28-32.
- [7] Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(2):212-224.
- [8] 葛国兴,封慧英,付雷华. IgD-λ 型多发性骨髓瘤与慢性中性粒细胞白血病并存 1 例[J].临床血液学杂志, 2020, 33(9):647-649.
- [9] Price A, Druhan LJ, Lance A, et al. T618I CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia induce oncogenic signals through aberrant trafficking and constitutive phosphorylation of the O-glycosylated receptor form[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 523(1):208-213.
- [10] Szuber N, Finke CM, Lasho TL, et al. CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(2):21.

(收稿日期:2021-03-15 修回日期:2021-11-02)